

Adenomatosis intestinal en seis perros

En perros y en seres humanos se describen pólipos intestinales, generalmente solitarios. Cuando el número de pólipos es masivo, en medicina humana se habla de los Síndromes de Poliposis Familiar (FPS). Este artículo describe seis casos de perros con una patología similar a la Poliposis Adenomatosa Familiar, incluida dentro de los FPS.

Palabras clave: adenomatosis intestinal, perro, Poliposis Adenomatosa Familiar.
Clin. Vet. Peq. Anim, 29 (3): 155-158, 2009

B. García-González, G.R.
Ramírez, J. Altimira, M.
Vilafranca

Servicio de Diagnóstico
Histopatológico Veterinario
Histovet S.L.,
c/ Montserrat, 9
08912 Sant Quirze del Vallès
Barcelona



Introducción

Los pólipos intestinales en el perro son crecimientos exofíticos que se desarrollan sobre la mucosa intestinal, y en su mayor parte se consideran no neoplásicos. Pueden representar una anomalía del desarrollo del tejido (hamartomas) o bien un cambio regenerativo de la mucosa intestinal^{1,2}. Por otro lado, los pólipos adenomatosos se diferencian de las lesiones no neoplásicas por la presencia de displasia en las células epiteliales, como pérdida de la orientación nuclear, incremento del ratio núcleo:citoplasma y aparición de nucleolos prominentes, entre otros. Estos pólipos se localizan en la unión colorrectal de perros de mediana edad aunque, ocasionalmente, pueden aparecer como masas múltiples en el intestino delgado. Parecen ser más frecuentes en machos que en hembras y existe un estudio que sugiere una predisposición racial en el Collie y en el Pastor Alemán². Macroscópicamente, las lesiones adenomatosas son sésiles o pedunculadas, y la superficie de la mucosa, a menudo, aparece ulcerada. Histológicamente, pueden tener un patrón tubular o papilar, o bien una combinación de ambos^{1,2}.

Los pólipos intestinales se describen también en pacientes humanos. Los crecimientos no neoplásicos se clasifican como pólipos hiperplásicos, hamartomatosos, inflamatorios o linfoides³ y se ven como pequeñas protrusiones en la mucosa. Pueden ser solitarias, pero generalmente son múltiples, y más de la mitad se localizan en colon o recto. Por otro lado, los adenomas o pólipos adenomatosos son generalmente masas sésiles y solitarias, de aspecto lobulado. Se desarrollan en pacientes mayores de 40 años, predominantemente en el colon, aunque también se describen en el estómago y en el intestino delgado. Existe una predisposición familiar bien definida en los adenomas esporádicos³. Cuando los pólipos intestinales se desarrollan en un número masivo, se incluyen en el grupo de los Síndromes de Poliposis Familiar, que abarca una serie de trastornos autosómicos dominantes con una levada tendencia a la transformación maligna. En este grupo se incluyen, entre otros, el Síndrome de Peutz-Jeghers, la Poliposis Juvenil o de Cowden y el Síndrome de Poliposis Familiar (FAPS)⁴. El FAPS se caracteriza por la presencia de cientos a miles de adenomas en el colon y el recto, con casi un 100% de probabilidad de transformación maligna alrededor de los 35-40 años^{5,6}. Está causado por una mutación germinal en el gen 'Adenomatous Polyposis Coli' del cromosoma 5q21, aunque otros genes como el CRAC1 y el MYH también parecen estar implicados^{7,8}.

Hasta el momento, existen únicamente dos trabajos que describen pólipos intestinales múltiples en perros^{9,10}. En el primero, las lesiones de los dos animales examinados se clasificaron como hamartomas y por lo tanto el trastorno que presentaban se comparó con el Síndrome de Peutz-Jeghers, en el cual se desarrollan numerosos pólipos hamartomatosos a lo largo de

todo el tracto gastrointestinal¹¹. El segundo trabajo analiza el caso clínico de un solo perro, y los pólipos que presentaba se clasificaron como adenomas.

En este estudio presentamos por primera vez seis perros con adenomas intestinales múltiples, con características similares al FAPS humano, y realizamos un seguimiento de los animales para conocer su evolución y realizar una aproximación del comportamiento clínico de estas lesiones en el perro.

Material y métodos

Las biopsias de seis perros con trastornos intestinales fueron remitidas a Histovet S.L. para su estudio histopatológico. Los tejidos se deshidrataron en concentraciones crecientes de alcohol y se incluyeron en parafina. Posteriormente se realizaron cortes de 3 µm de grosor y se tiñeron con HE.

Resultados

Las características clinicopatológicas de estos animales, según las historias clínicas remitidas junto con las biopsias, se muestran en la Tabla 1. Sus edades oscilaban entre los 5 y los 14 años, excepto el caso 2, que presentaba las lesiones ya al año de edad. Había representación de ambos sexos y, aunque las razas eran variables, un 50% de los perros eran Shar-Pei. Todos los animales mostraban signos clínicos similares, con vómitos en un 66,7% de los casos. En al menos dos de los animales, 1 y 5, se detectaron a la palpación áreas de engrosamiento del intestino, correspondientes al intestino grueso en el primer caso y al delgado en el segundo. No se conocen datos de la exploración física del resto de los perros.

A uno de los animales (caso 1) se le practicó una endoscopia, observándose un aspecto irregular o rugoso de la superficie de la mucosa del colon que alcanzaba una extensión de aproximadamente 10 cm. En algunas zonas se identificaron múltiples engrosamientos de tipo polipoides que llegaban a obstruir parcialmente la luz intestinal. A los casos 2 y 6 se les realizaron radiografías abdominales, y en ambos casos se describían zonas de radiodensidad en el intestino delgado, interpretadas como zonas de engrosamiento de la mucosa, que iban de los 5 a los 8 cm de longitud. No se mencionan pruebas diagnósticas adicionales en los casos 3, 4 y 5, en los

que se procedió directamente a la laparotomía exploratoria. En todos los casos se tomaron biopsias de la zona afectada que incluían todo el grosor de la pared intestinal, procurando extirpar la totalidad del área afectada.

En el examen histológico, las lesiones presentaban un aspecto similar en los seis casos. Consistían en múltiples masas exofíticas con un patrón papilar, surgiendo de la mucosa e invadiendo ocasionalmente la submucosa (caso 5), pero sin infiltrar las capas musculares. Estas masas estaban constituidas por un núcleo de tejido conectivo y músculo liso, cubierto por una o dos capas de epitelio glandular displásico (Fig. 1). Las células que recubrían las glándulas presentaban una cantidad moderada de citoplasma eosinofílico y vacuolizado y un núcleo redondeado a ovoide en posición central con un patrón de cromatina rugosa y uno o dos nucléolos basófilos (Fig. 2). El índice mitótico era de 5 mitosis por campo a 400x aproximadamente. En todos los casos, el diagnóstico histológico era compatible con adenomas intestinales múltiples.

Después de la intervención quirúrgica, se evaluó la evolución de todos los animales (Tabla 2). La mitad de los animales se recuperó completamente y las alteraciones gastrointestinales

| | |
|---|---|
| 1 | Enterectomía resolutive |
| 2 | Enterectomía resolutive |
| 3 | Enterectomía resolutive |
| 4 | Adenocarcinoma infiltrativo (eutanasia) |
| 5 | Muerte por otras causas (9 meses después de la cirugía) |
| 6 | Diarrea persistente tras la cirugía y eutanasia |

Tabla 2. Evolución de los perros.

desaparecieron al menos durante 1 a 4 años tras la intervención quirúrgica. Al contrario, uno de los perros (caso 4) fue intervenido un año después de la primera cirugía debido a la detección de una nueva masa intestinal. La sección histológica de la lesión mostraba una proliferación neoplásica infiltrativa que afectaba las capas musculares de la pared intestinal. Estaba formada por una población de células epiteliales con signos de atipia marcados, organizadas en cordones y nidos. Se diagnosticó un adenocarcinoma intestinal infiltrativo y el animal fue eutanasiado (Fig. 3). El animal número 5 murió 9 meses después de la intervención quirúrgica por causas no relacionadas con los trastornos gastrointestinales padecidos,

| Paciente | Raza | Edad | Sexo | Síntomas clínicos | Localización |
|----------|-------------|------|------|-----------------------|-------------------|
| 1 | Fox Terrier | 9 | H | Hematoquecia, tenesmo | Intestino grueso |
| 2 | Mestizo | 1 | M | Vómitos, hematoquecia | Intestino delgado |
| 3 | Shar-Pei | 7 | M | Vómitos, diarrea | Intestino delgado |
| 4 | Shar-Pei | 9 | M | Vómitos, diarrea | Intestino delgado |
| 5 | Mestizo | 14 | H | Vómitos, hematoquecia | Intestino delgado |
| 6 | Shar-Pei | 5 | M | Hematoquecia, melena | Intestino delgado |

Tabla 1. Características clínico-patológicas de los perros.

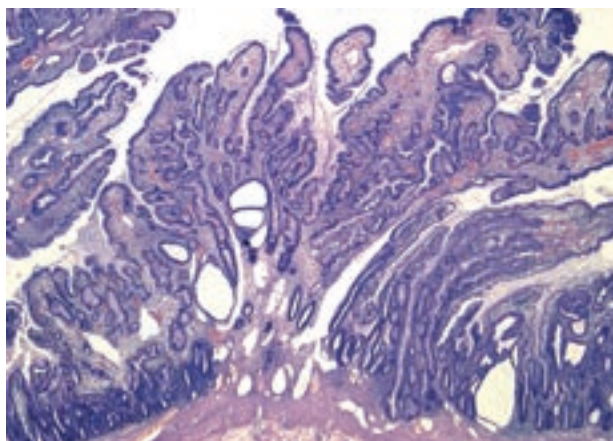


Figura 1. Sección de intestino delgado. Proliferación polipoide de la mucosa. H/E. 20x

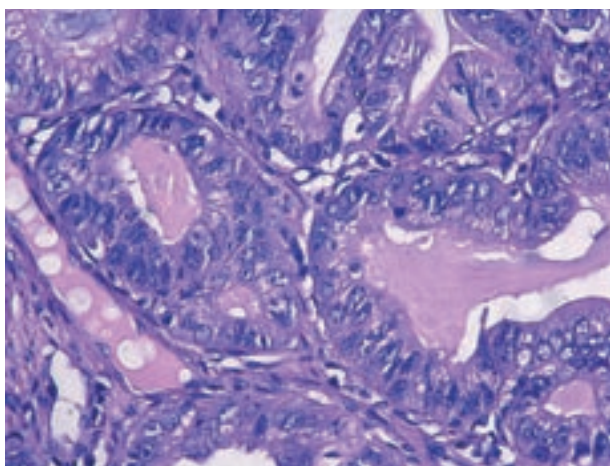


Figura 2. Sección de intestino delgado. Glándulas intestinales tapizadas por un epitelio displásico. H/E. 400x

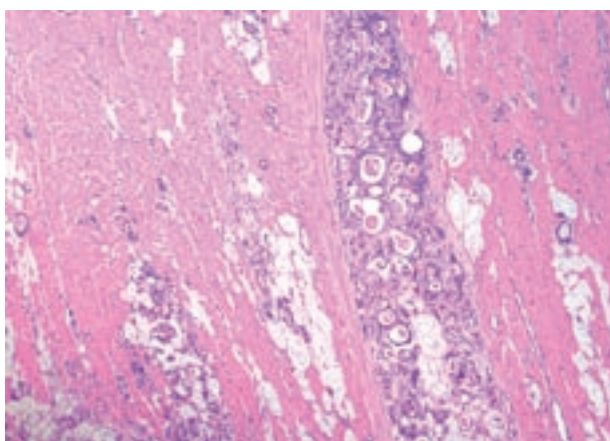


Figura 3. Sección de intestino delgado. Adenocarcinoma intestinal infiltrativo. H/E. 100x

mientras que el caso 6 fue eutanasiado, a petición de los propietarios, por presentar diarreas persistentes a pesar de la cirugía. No fue posible en este caso determinar si la extirpación de las lesiones intestinales había sido completa, ya que no se autorizó la necropsia.

Discusión

En el perro, los pólipos intestinales pueden ser lesiones de carácter hiperplásico o regenerativo o bien adenomas con cierta displasia celular, y generalmente se localizan en la unión colorectal^{1,2}. En medicina humana, un mayor rango de trastornos proliferativos caracterizados por crecimientos polipoides en número masivo se incluye en el grupo de los Síndromes de Poliposis Familiar. Dentro de este grupo, la FAPS se caracteriza por el desarrollo de cientos a miles de adenomas a lo largo del intestino grueso y el tracto gastrointestinal superior (fundus y duodeno)^{5,6,12}.

En uno de los dos casos publicados de pólipos intestinales múltiples en perros⁹, los autores clasificaron las lesiones como pólipos hamartomatosos no neoplásicos, aunque un pequeño foco de carcinoma metastático fue identificado en un linfonodo mesentérico de uno de los dos perros. Los autores remarcaron las similitudes de estas lesiones con el síndrome de Petz-Jeghers, en el cual los pólipos muestran un carácter mayoritariamente benigno pese a que se han descrito algunos casos de transformación maligna.

El otro trabajo describía la clínica y las lesiones de un solo animal¹⁰, que fue diagnosticado de adenomas múltiples en el colon e intervenido quirúrgicamente, con evolución favorable.

Las lesiones desarrolladas por los seis perros del presente estudio, el primero en el que se analiza un número elevado de animales, consistían en numerosas masas polipoides intestinales, localizadas predominantemente en el intestino delgado. Estas no pueden interpretarse como simples pólipos intestinales, que normalmente son masas únicas o discretamente multifocales. La presencia de cambios displásicos en las células epiteliales hizo que en este caso las lesiones fuesen clasificadas como adenomas. Por todo ello, la patología de estos animales se comparó con la FAPS humana.

Los pólipos en el FAPS miden generalmente menos de 1 cm de diámetro, y su patrón histopatológico es tubular, tubuloviloso o viloso¹². Como en los pacientes humanos, estos crecimientos en perros presentan un aspecto benigno, sin invasión de las capas musculares de la pared intestinal y con signos de atipia discretos. Sin embargo, debido a su masiva proliferación, pueden afectar porciones extensas de la mucosa, comprometiendo la viabilidad del tracto digestivo. El elevado número de pólipos que se desarrolla en la FAPS, entre 500 y 2500, lleva a casi un 100% de probabilidad de sufrir una transformación maligna en al menos uno de esos pólipos a partir de los 35-40 años^{5,6}. Para valorar el comportamiento biológico de este tipo de pólipos en el perro, realizamos un seguimiento de la evolución de cada uno de los animales. Un 50% de los perros mostró una evolución favorable tras la enterectomía, pero en uno de ellos se diagnosticó un adenocarcinoma infiltrativo un año después de la intervención quirúrgica y fue eutanasiado. Este caso confirmaría la malignidad potencial de este tipo de lesiones, tal y como ocurre en la FAPS humana.

La FAPS es un trastorno autosómico dominante causado por una mutación germinal en el gen 'Adenomatous Polyposis

Coli⁷. Recientemente, se ha descrito otra mutación germinal afectando al gen MYH en pacientes con adenomas colorrectales múltiples en los que no se identificaban mutaciones del gen APC⁸. En nuestro estudio, la sobrerepresentación de la raza Shar-Pei (3/6) sugiere que, como en los humanos, el desarrollo de masas adenomatosas intestinales múltiples en el perro puede tener una base genética.

Basándonos en nuestros hallazgos –características histológicas, comportamiento biológico y aparente predisposición racial– sugerimos que el perro puede desarrollar

un síndrome similar a la FAPS descrita en medicina humana. Análisis clínicos, histopatológicos y genéticos de mayor profundidad ayudarían a caracterizar y clasificar de forma más precisa este trastorno canino.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Susanna Boix, Araceli Graells y Cristina Ruiz por su ayuda técnica.

Title

Intestinal adenomatosis in six dogs

Summary

Intestinal polyps are frequently described in middle-aged dogs as solitary or multiple masses at the colorectal junction. There is little information on the biological behavior of these lesions, but malignant transformation has been reported in some cases. In human medicine, intestinal polyps with similar characteristics to those in dogs are also well recognized. However, when a genetic basis is suspected and the number of polyps is massive, then they are classified into the group of Familial Polyposis Syndromes (FPS), which includes different disorders. By now, only two cases of multiple proliferative intestinal masses similar to those seen in FPS have been described in dogs. In this paper, massive proliferative adenomatous changes in the intestinal mucosa of six dogs are described. The polyps in these animals displayed features resembling those seen in humans with Familial Adenomatous Polyposis, one of the disorders included in the group of FPS and characterized by the development of a large number of adenomas with tendency to suffer malignant transformation.

Key words: intestinal adenomatosis, dog, Familial Adenomatous Polyposis.

Bibliografía

- Holt PE, Lucke VM. Rectal neoplasia in the dog: A clinicopathological review of 31 cases. *Vet Rec* 1985; 116(15):400-405
- Seiler RJ: Colorectal polyps of the dog: a clinicopathologic study of 17 cases. *J Anim Vet Med Assoc* 1979; 174(1):72-75
- Burgart LJ: Colorectal polyps and other precursor lesions. Need for an expanded view. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(4):959-970
- Lynch HT, de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; (10):919-932
- Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2):385-398
- Lipton L, Tomlinson I. The genetics of FAP and FAP-like syndromes. *Familial Cancer* 2006; 5(3):221-226
- Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK et al.: Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253(5020):661-665
- Sieber OM, Lipton L, Cabtree M et al.: Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis and germline mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; (9):328:791-799
- Brown PJ, Adam SM, Wotton PR, Gibbs C, Swan RH: Hamartomatous polyps in the intestine of two dogs. *J Comp Path* 1994; 110 (1):97-102
- Valle G, Arauzo L: Adenomatosis intestinal en un perro. *Clin Vet Peq Anim* 2006; 26(1):295-298
- Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(6):885-894
- Perzin KH, Bridge MF. Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps in the small intestine (Peutz-Jeghers syndrome): report of a case and review of the literature. *Cancer* 1982; 49(5):971-983